

## TERMODINÂMICA ESTATÍSTICA DE LÍQUIDOS COM O MÉTODO DE MONTE CARLO. II. O LÍQUIDO CLOROFÓRMIO

Vania Elisabeth Barlette

Instituto de Química - Universidade Estadual de Campinas - CP 6154 - 13 083-970 - Campinas - SP

Luiz Carlos Gomide Freitas

Departamento de Química - Universidade Federal de São Carlos - CP 676 - 13565-905 - São Carlos - SP

Recebido em 19/2/97; aceito em 14/4/98

STATISTICAL THERMODYNAMICS OF LIQUIDS USING THE MONTE CARLO METHOD. II. LIQUID CHLOROFORM. Thermodynamic properties and radial distribution functions for liquid chloroform were calculated using the Monte Carlo method implemented with Metropolis algorithm in the  $NpT$  ensemble at 298 K and 1 atm. A five site model was developed to represent the chloroform molecules. A force field composed by Lennard-Jones and Coulomb potential functions was used to calculate the intermolecular energy. The partial charges needed to represent the Coulombic interactions were obtained from quantum chemical *ab initio* calculations. The Lennard-Jones parameters were adjusted to reproduce experimental values for density and enthalpy of vaporization for pure liquid. All thermodynamic results are in excellent agreement with experimental data. The correlation functions calculated are in good accordance with theoretical results available in the literature. The free energy for solvating one chloroform molecule into its own liquid at 298 K and 1 atm was computed as an additional test of the potential model. The result obtained compares well with the experimental value. The medium effects on *cis/trans* conversion of a hypothetical solute in water TIP4P and chloroform solvents were also accomplished. The results obtained from this investigation are in agreement with estimates of the continuous theory of solvation.

Keywords: Monte Carlo simulation; free energy simulation; liquid chloroform.

## INTRODUÇÃO

O líquido clorofórmio é largamente empregado como solvente para estudos de propriedades físicas e químicas das substâncias<sup>1</sup>. Existe na literatura uma grande quantidade de estudos teóricos e experimentais sobre esse líquido<sup>2</sup>. No que concerne à simulação computacional, a dinâmica e estrutura do líquido clorofórmio foi investigada por Evans<sup>3</sup>, Dietz e Heinzinger<sup>4,5</sup>, Böhm e Ahlrichs<sup>6</sup> e Laaksonen e col.<sup>7</sup>. A técnica de Dinâmica Molecular (MD) foi utilizada nessas investigações, e as moléculas de clorofórmio ( $\text{CHCl}_3$ ) representadas por estruturas rígidas com cinco sítios atômicos de interação. Com esses modelos, foram obtidos dados elucidativos sobre a estrutura do líquido, mas os resultados para propriedades termodinâmicas diferem do comportamento observado experimentalmente. Uma representação mais simplificada foi adotada por Jorgensen e col.<sup>8</sup> em seus estudos de Monte Carlo (MC): a molécula de  $\text{CHCl}_3$  é representada por quatro sítios, sendo o grupo CH considerado um único sítio. O potencial para a interação intermolecular foi parametrizado empiricamente. Com esse modelo, foram obtidos resultados termodinâmicos para o líquido em boa concordância com dados experimentais. No entanto, a disponibilidade de um modelo para a molécula de clorofórmio com o átomo de hidrogênio considerado explicitamente é desejável, desde que propriedades termodinâmicas e estruturais do líquido clorofórmio, e de suas misturas binárias, são afetadas pela interação de sítios específicos com este átomo. Um exemplo é a importância da interação entre o grupo carbonila da acetona e o átomo de hidrogênio do clorofórmio para explicar o abaixamento da pressão de vapor nesta mistura binária.

O desenvolvimento de um modelo de cinco sítios para a molécula de clorofórmio é o principal objetivo deste trabalho. Para testar a qualidade do modelo proposto, uma série de testes foi realizada utilizando o método de MC. Dada a importância clorofórmio como solvente em reações químicas, foi estudada uma aplicação relevante para investigar efeitos deste solvente sobre a estrutura molecular.

## MODELO

Há dois métodos bastante conhecidos na literatura para obter potenciais de pares do tipo Lennard-Jones mais Coulomb, e consistem basicamente na determinação dos parâmetros de Lennard-Jones e de cargas. Esses métodos são referenciados como métodos empírico e mecânico-quântico *ab initio*.

O procedimento empírico para gerar parâmetros para as funções potenciais depende da disponibilidade de dados experimentais. Os potenciais são parametrizados para reproduzir resultados experimentais. Seguindo essa abordagem, Jorgensen e col. têm trabalhado no desenvolvimento de modelos para uma série de compostos orgânicos. São os modelos conhecidos na literatura como modelos OPLS (*Optimized Potential for Liquid Simulations*), especialmente desenvolvidos para estudos de propriedades termodinâmicas e estruturais de líquidos puros e de suas soluções. O modelo de quatro sítios atômicos de interação para a molécula de clorofórmio faz parte do grupo de potenciais OPLS.

A outra estratégia discutida na literatura, e primeiramente proposta por Beveridge e col.<sup>10</sup>, envolve cálculos quânticos *ab initio*. Nessa abordagem, a função potencial produzida é representativa da superfície de potencial mecânico-quântica, e consiste basicamente em determinar um conjunto de dados *energia x distâncias atômicas* que compõem um conjunto de pontos do espaço configuracional. Questões importantes como qual região do espaço configuracional amostrar em cálculos

e-mail: vania@iqm.unicamp.br  
www.lqt.dq.ufscar.br

quânticos *ab initio* com moléculas isoladas, e, uma vez determinada esta região, quão bem esta região pode ser amostrada, consistem nos principais critérios para a determinação de potenciais intermoleculares usados em simulação em fase líquida. A região amostrada irá refletir a qualidade dos resultados obtidos em simulação. Em simulação de MC, as regiões do espaço configuracional preferencialmente amostradas são as regiões de mínimo de potencial, as quais correspondem ao equilíbrio termodinâmico. Portanto, tais regiões devem ser bem descritas nos cálculos quânticos. Isso implica em cálculos de alta qualidade, os quais incluem correlação eletrônica e um conjunto de funções de base estendido, especialmente para descrever a parte atrativa do potencial intermolecular. Isso demanda um alto custo computacional, sendo particularmente importante a escolha das geometrias dos complexos a serem estudados. Nessa direção, no início da década de 80, Jorgensen e col. desenvolveram potenciais para os líquidos amônia<sup>11</sup> e metanol<sup>12</sup>. Os potenciais para a água, desenvolvidos por Clementi e col.<sup>13,14</sup> seguem essa mesma abordagem. Recentemente, nosso grupo desenvolveu nessa linha um potencial para a interação íon cloreto-metanol, com o objetivo de investigar a contribuição das interações íon-solvente no problema da solvatação iônica.

No presente estudo, adotamos o procedimento empírico, como também informações geradas a partir de cálculos mecânico-quânticos *ab initio*, para desenvolver os parâmetros de potencial de Lennard-Jones e Coulomb. O modelo desenvolvido conjuga esses dois procedimentos às simulações de MC, guardando o compromisso entre o custo computacional e a qualidade dos resultados em simulação.

As moléculas de  $\text{CHCl}_3$  foram modeladas por estruturas rígidas compostas por cinco sítios de interação. Neste modelo, cada átomo foi representado por um sítio. A Figura 1 mostra o modelo molecular em termos dos seus átomos constituintes. As esferas de Lennard-Jones foram definidas de acordo com os raios  $\sigma$  das interações de curto alcance de cada átomo. No presente modelo, o sítio H é representado apenas por uma carga parcial. A geometria adotada para as moléculas de clorofórmio está listada na Tabela 1.

### Interações Eletrostáticas

Para fazer a simulação do líquido puro, a parte Coulombica foi representada por cargas parciais obtidas com o método CHELPG<sup>16</sup>, implementado no programa GAUSSIAN 92<sup>17</sup>. Esse método foi discutido em trabalho anterior, Seção 4. Parte 1<sup>18</sup>.

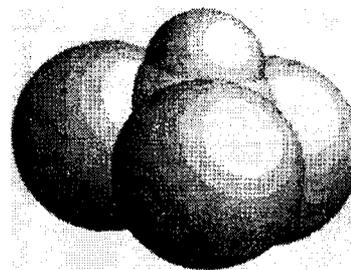


Figura 1. Modelo molecular para o clorofórmio.

As cargas resultantes estão listadas na Tabela 1. Os potenciais eletrostáticos quânticos foram calculados em uma malha de pontos sobre camadas envolvendo a molécula  $\text{CHCl}_3$ . Usamos uma malha com densidade de 1 ponto/Å<sup>2</sup> em quatro camadas situadas a distâncias de 1,4, 1,6, 1,8 e 2,0 vezes o raio de van der Waals da molécula. Os raios de van der Waals usados para os átomos de C, H e Cl foram, respectivamente, 1,50 Å, 1,45 Å e 2,00 Å. Com esse procedimento para a seleção de pontos, 5024 pontos foram selecionados com um desvio quadrático médio RMS = 3,2 kcal mol<sup>-1</sup>, e um desvio quadrático médio relativo RRMS = 46%. Os pontos foram escolhidos em regiões fora da superfície de van der Waals da molécula, uma vez que são essas as regiões acessíveis ao solvente, e portanto, particularmente importantes para descrever interações intermoleculares. O potencial eletrostático quântico foi calculado para cada um dos pontos das amostras a partir da função de onda calculada e da geometria experimental dada acima. Esses resultados foram utilizados como dados de entrada na subrotina de mínimos quadrados, com a condição de reproduzir a carga total da molécula, mas não o seu momento de dipolo. Utilizamos uma função de onda correlacionada ao nível de teoria de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem<sup>19</sup> (MP2) com o conjunto de funções de base MC-311G(d) para os átomos de cloro<sup>20</sup> e 6-311G(d,p) para os átomos de carbono e hidrogênio<sup>21</sup>.

É interessante observar que as cargas CHELPG resultantes fornecem um momento de dipolo de 1,32 D para a molécula de  $\text{CHCl}_3$ , cerca de 20% acima do resultado experimental em fase gasosa<sup>2</sup> (1,07 D). Esse valor superestimado para o momento de dipolo é desejável para representar efeitos de polarização existentes no estado líquido<sup>23-25</sup>. Como os cálculos dos potenciais moleculares quânticos são realizados em fase gasosa, eles não carregam informações sobre efeitos de polarização devido ao solvente. Uma melhoria substancial neste modelo seria usar

Tabela 1. Parâmetros de potencial para o clorofórmio de cinco sítios proposto neste trabalho. Parâmetros de potencial OPLS para o clorofórmio de quatro sítios e parâmetros geométricos também estão listados<sup>a,b</sup>.

Parâmetro	este trabalho			OPLS <sup>d</sup>	
	C	H	Cl	CH	Cl
$\sigma/\text{Å}$	3,800	0,000	3,470	3,800	3,470
$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	0,075	0,000	0,300	0,080	0,300
$q/\text{ell}$	-0,050	0,185	-0,045	0,420	-0,140
Comprimento da ligação/Å					
$r(\text{C-Cl})$		1,758			
$r(\text{C-H})$		1,100			
Ângulo de ligação/graus					
CICCl		111,3			
HCCI		107,5 <sup>c</sup>			

a 1 kcal mol<sup>-1</sup> = 4,184 kJ mol<sup>-1</sup>

b Geometria experimental da Ref. 26. Resultados similares para a geometria do clorofórmio foram obtidos através de experimentos de raios-X e difração de nêutrons para o líquido<sup>27,38</sup>

c Resultado obtido a partir dos valores acima

d Ref. 8

cargas atômicas variáveis que fossem capazes de reproduzir a polarização da molécula devido a interação com o solvente.

### Parâmetros de Lennard-Jones

O potencial de Lennard-Jones para o presente modelo é caracterizado por quatro parâmetros independentes:  $\sigma_C$  e  $\epsilon_C$  para o átomo de carbono, e  $\sigma_{Cl}$  e  $\epsilon_{Cl}$  para os átomos de cloro. Não usamos parâmetros de Lennard-Jones para o átomo de hidrogênio neste modelo. O parâmetro  $\sigma_H$  para o átomo de H é cerca de 2 Å<sup>25</sup>. Como adotamos  $\sigma_C = 3,8$  Å (Tabela 1) e o comprimento de ligação entre os átomos de C e H é 1,1 Å<sup>26-28</sup>, o sítio H encontra-se interno ao raio de esfera dura do potencial de Lennard-Jones centrado sobre o sítio C.

Os parâmetros de Lennard-Jones do potencial OPLS para o clorofórmio de quatro sítios, desenvolvido por Jorgensen e col.<sup>8</sup>, foram usados como valores iniciais no processo de otimização. Os parâmetros do modelo OPLS para o clorofórmio estão listados na Tabela 1. A otimização consistiu de simulações interativas de MC. Os parâmetros de Lennard-Jones foram ajustados de modo a reproduzir resultados experimentais<sup>29,30</sup> de densidade,  $\rho$ , e entalpia de vaporização molar à pressão constante,  $\Delta H_V$ , para o líquido à temperatura de 298 K e à pressão de 1 atm. Os parâmetros cruzados  $\sigma_{C-Cl}$  e  $\epsilon_{C-Cl}$  estão relacionados aos parâmetros C - C e Cl - Cl por regras de cruzamento geométricas, conforme equação 31, Parte I<sup>18</sup>. Encontramos esses valores como sendo  $\sigma_{C-Cl}$  e  $\epsilon_{C-Cl} = 0,15$  kcal mol<sup>-1</sup>. A Tabela 1 mostra os parâmetros obtidos neste modelo.

## SIMULAÇÕES DE MONTE CARLO

### Procedimento Computacional

As propriedades para o líquido puro foram calculadas usando a metodologia de simulações de MC com amostragem de Metropolis e condições periódicas de contorno. O *ensemble* escolhido para o presente estudo foi o isobárico e isotérmico. A escolha do *ensemble NpT* foi motivada pela sua correspondência com as condições experimentais usuais de temperatura e pressão constantes. Os cálculos foram realizados usando o programa DIADORIM<sup>31</sup>. Uma caixa cúbica de simulação contendo  $N = 256$  moléculas foi utilizada. A geometria das moléculas foi mantida rígida durante a simulação. O volume  $L^3$  inicial da caixa de simulação foi calculado usando a densidade experimental do líquido puro. Após especificado o comprimento  $L$  da caixa, as  $N$  moléculas foram distribuídas ao longo de uma rede cúbica de face centrada. Com essa definição de configuração inicial, cada nova configuração foi gerada trasladando e rodando aleatoriamente uma molécula também escolhida aleatoriamente. A translação foi feita para o centro-de-massa nos três eixos cartesianos, conforme equações 15, 16, e 17, Parte I<sup>18</sup>. A rotação foi feita para a molécula inteira em torno de um dos eixos, conforme equações 18, e 19, Parte I<sup>18</sup>.

As translações e rotações foram permitidas dentro de certos limites máximos definidos pelo parâmetros  $\Delta r_{max} = \pm 0,23$  Å e  $\Delta \Theta_{max} = 0,15^\circ$ , a fim de que a razão entre as configurações aceitas e as configurações geradas ficasse entre 40-50%. Como no *ensemble NpT* o volume pode variar, novas configurações também foram geradas por movimentos de volume, de acordo com a equação 24, Parte I<sup>18</sup>. As coordenadas do centro-de-massa das  $N$  moléculas foram escalonadas, como descrito na seção 2.3, Parte I<sup>18</sup>. Tentativas para mover o volume foram feitas a cada 10<sup>3</sup> configurações dentro dos limites definidos por  $\Delta V_{max} = \pm 680 \text{ \AA}^3$ , de forma que fosse mantida a mesma razão acima para a aceitação de novas configurações.

Usamos a metodologia de raio de corte esférico para calcular a energia configuracional. A energia de interação clorofórmio-

clorofórmio foi calculada sempre que a distância  $r_{ij}$  entre dois sítios de duas moléculas de clorofórmio dentro de um raio de corte definido por  $r_c = 15 \text{ \AA}$ . A energia intermolecular para distâncias além do raio de corte foi corrigida somente para as interações de Lennard-Jones. Entretanto, é necessário ressaltar que a correção de longo alcance para o potencial de Lennard-Jones inclui também uma correção para a interação dipolo-dipolo: segundo Keesom<sup>32</sup>, a componente radial da interação dipolo-dipolo, obtida após a média angular para a orientação entre os dipolos, comporta-se assintoticamente como  $1/r^6$ . Logo, a contribuição da energia de interação entre dipolos além do raio de corte pode ser incluída na correção de longo alcance para o termo de Lennard-Jones de potência correspondente na componente radial. Com essa correção de longo alcance, a energia total para o presente sistema diminui de 1 - 2%. Podemos acrescentar também que o clorofórmio é um líquido com baixa constante dielétrica ( $\epsilon_r = 4,8$ ), o que está associado a uma fraca correlação dipolo-dipolo.

Esse comportamento justifica as premissas introduzidas por Keesom para efetuar a média angular sobre a orientação dipolo-dipolo, e que a energia de interação comporta-se como uma função que decai radialmente com  $1/r^6$ . Logo, forças eletrostáticas de longo alcance têm pouca contribuição para as propriedades termodinâmicas e estruturais desse líquido. Como um resultado desses efeitos, podemos citar a grande volatilidade do líquido clorofórmio.

Na fase de equilíbrio 0,3 x 10<sup>7</sup> configurações foram geradas. Os resultados obtidos nessa fase foram descartados. A seguir, 0,1 x 10<sup>8</sup> configurações extras foram geradas para o cálculo das médias, completando um total de 0,13 x 10<sup>8</sup> configurações.

## Resultados e Discussões

### Termodinâmica

As propriedades termodinâmicas calculadas estão listadas na Tabela 2. Resultados teóricos e experimentais existentes na literatura também são mostrados nessa Tabela. Todas as propriedades calculadas, segundo o modelo proposto neste trabalho, concordam muito bem com os resultados experimentais e teóricos disponíveis.

A entalpia de vaporização foi calculada a partir da energia configuracional média para o líquido,  $E$ , usando-se a aproximação,

$$\Delta H_V \approx -E + RT, \quad (1)$$

**Tabela 2.** Propriedades calculadas e experimentais para o líquido clorofórmio a 298 K e 1 atm<sup>a</sup>.

Propriedade	Simulação de Monte Carlo		Experimental
	este trabalho	outros	
$-E/\text{kcal mol}^{-1}$	6,876 ± 0,012		6,851
$\Delta H_V/\text{kcal mol}^{-1}$	7,47 ± 0,01	7,48 <sup>b</sup>	7,443 <sup>d</sup>
$\rho/\text{g cm}^{-3}$	1,473 ± 0,002	1,480 <sup>b</sup>	1,4799 <sup>c</sup>
$V_m/\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$	81,0 ± 0,1		80,7 <sup>c</sup>
$C_p/\text{cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$	27,84 ± 0,88		27,99 <sup>c,e</sup>
$\kappa_T (10^{-10})/\text{Pa}^{-1}$	9,7 ± 0,6		10,2 <sup>f</sup>
$\alpha_p (10^{-3})/\text{K}^{-1}$	1,251 ± 0,098		1,255 <sup>c</sup>

a 1 atm=1,013x10<sup>5</sup>Pa

b Reportado da ref. 8. Modelo de quatro sítios para a molécula de clorofórmio proposto por Jorgensen e col.

c A 20 ± 2°C

d Ref. 30

e Ref. 29

f Ref. 53

onde  $RT=0,592 \text{ kcal mol}^{-1}$  a  $T=298\text{K}$ . Deve ser observado que a energia  $-E$  calculada inclui correções para as interações de Leonard-Jones além do raio de corte. O valor "experimental" de  $E$  na Tabela 2 foi estimado usando-se a relação acima com o valor experimental<sup>30</sup> para  $\Delta H_V$ .

Os valores médios de densidade,  $\rho$ , e de entalpia de vaporização molar à pressão constante,  $\Delta H_V$ , calculados no presente modelo são aproximadamente 1% menores do que os correspondentes valores de MC obtidos por Jorgensen e col.<sup>8</sup> com o modelo de quatro sítios para as moléculas de clorofórmio.

Comparados às observações experimentais, os resultados obtidos com o presente modelo para  $\rho$  e  $\Delta H_V$  são maior e menor dessa mesma quantidade, respectivamente. O valor simulado para o volume molar,  $V_m$ , é também aproximadamente 1% maior do que o valor experimental.

O valor para a capacidade calorífica molar à pressão constante,  $C_p$ , que aparece na Tabela 2 já contém as contribuições vibracionais, rotacionais e translacionais obtidas para o monômero em fase gasosa, a saber,  $7,32 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ ,  $2,98 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  e  $4,97 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ , respectivamente. Esses cálculos foram realizados usando-se o programa MOPAC com Hamiltoniano AM1<sup>33</sup>. A contribuição média de para  $C_p$  configuracional obtida através do programa DIADORIM<sup>31</sup> foi de  $12,57 \text{ cal mol}^{-1}\text{K}^{-1}$  e adicionada aos valores acima para compor o valor apresentado na Tabela 2. O valor assim obtido para  $C_p$  está em bom acordo com o resultado experimental (Tabela 2). Os valores para capacidade calorífica molar,  $C_p$ , coeficiente de expansão isobárica,  $\alpha_p$  e compressibilidade isotérmica,  $\kappa_T$ , são calculados através das flutuações de entalpia e volume. As incertezas associadas a essas quantidades são maiores do que as incertezas associadas a propriedades como densidade e entalpia e requerem simulações mais longas<sup>34-36</sup>. Isso pode ser observado nas Figuras 2 e 3 para  $C_p$  e  $\rho$ . As médias foram efetuadas no intervalo de  $0,3 \times 10^7$  a  $0,13 \times 10^8$  configurações. Pode-se observar que  $\rho$  já tem seu valor convergido a partir do início desse intervalo. O valor de  $C_p$  alcança a convergência por volta de  $0,6 \times 10^7$  configurações, ou seja, após  $0,3 \times 10^8$  configurações terem sido geradas na fase de médias. Comportamentos semelhantes foram observados para  $\alpha_p$  e  $\kappa_T$  neste trabalho e não estão mostrados aqui. Uma simulação preliminar de MC sob as condições do *ensemble NpT* a 298 K e 1 atm foi feita usando os parâmetros de potencial para o clorofórmio puro reportado por Laaksonen e col.<sup>7</sup>. Esses autores realizaram simulações de MD à volume constante com um modelo de cinco sítios para o clorofórmio. Os resultados de MC obtidos neste trabalho para  $\rho$  e  $\Delta H_V$  no *ensemble NpT* usando o modelo proposto por esses autores foram, respectivamente,  $1,493 \pm 0,002 \text{ g cm}^{-3}$  e  $9,09 \pm 0,01 \text{ kcal mol}^{-1}$ . Esse último resultado é aproximadamente 20% maior do que o valor experimental. Devido a essa discrepância, neste trabalho é desenvolvido um modelo de cinco sítios para o clorofórmio mais apropriado para estudos de propriedades termodinâmicas. Vale salientar que o modelo de cinco sítios utilizado por Laaksonen e col. é essencialmente o mesmo reportado por Evans<sup>3</sup>, e Dietz e Heizinger<sup>4</sup>, exceção feita para as cargas. Entretanto, a contribuição das interações eletrostáticas para a energia intermolecular calculada com o presente modelo é apenas cerca de 4%. Este resultado está em bom acordo com os valores de contribuição Coulombica reportados por Laaksonen e col. (cerca de 6%), e Böhm e Ahlrichs<sup>6</sup> (cerca de 5%).

### Estrutura

Seis funções de distribuição radial de pares foram construídas a partir do potencial proposto:  $g_{C-C}$ ,  $g_{C-H}$ ,  $g_{H-H}$ ,  $g_{C-Cl}$ ,  $g_{H-Cl}$ ,  $g_{Cl-Cl}$ . Essas funções são apresentadas nas Figuras 4 e 5. As curvas para os números de vizinhos como uma função da distância de separação entre os sítios são apresentadas na Figura 6.

Informações sobre a disposição média das moléculas de clorofórmio podem ser obtidas através da função  $g_{C-C}$  (linha sólida

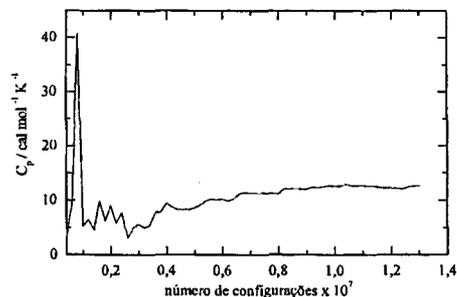


Figura 2. Evolução da capacidade calorífica molar a pressão constante durante a simulação.

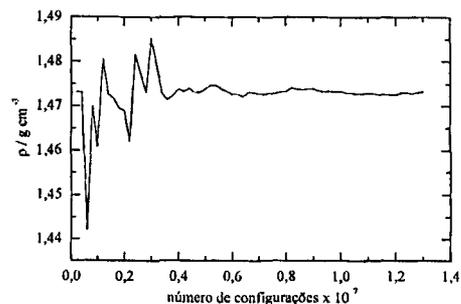


Figura 3. Evolução da densidade durante a simulação.

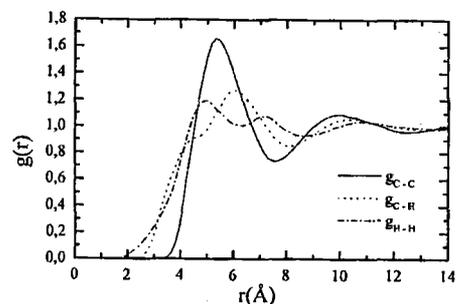


Figura 4. Funções distribuição radial  $g_{C-C}$  (linha sólida),  $g_{C-H}$  (linha pontilhada) e  $g_{H-H}$  (linha pontilhada e tracejada) para o líquido clorofórmio a 298 K.

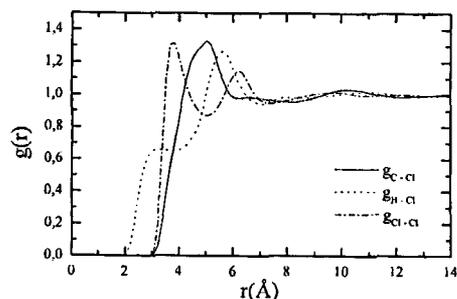


Figura 5. Funções distribuição radial de pares  $g_{C-Cl}$  (linha sólida),  $g_{H-Cl}$  (linha pontilhada) e  $g_{Cl-Cl}$  (linha pontilhada e tracejada) para o líquido clorofórmio a 298 K.

na Figura 4), uma vez que o átomo de carbono ocupa aproximadamente o centro da molécula. As posições dos dois picos que aparecem nessa função correspondem aos raios médios das camadas de moléculas que se formam em torno de uma molécula no líquido. Observamos que o primeiro pico é alargado, com um máximo em  $r = 5,3 \text{ Å}$ . O segundo pico, um pouco mais alargado, aparece com um máximo aproximadamente em

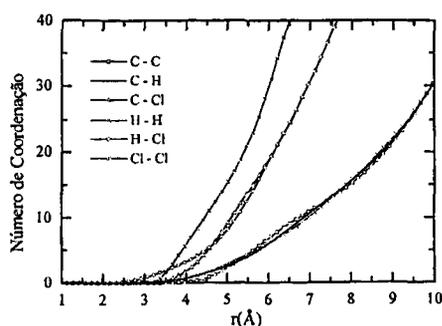


Figura 6. Números de coordenação como função da distância para o líquido clorofórmio.

$r = 10 \text{ \AA}$ . O raio médio da segunda camada sendo um pouco menor do que duas vezes o raio médio da primeira camada de moléculas. Esses resultados foram os mesmos encontrados por Dietz e Heinzinger<sup>4</sup>, e por Laaksonen e col.<sup>7</sup>. As larguras dos picos indicam como variam as distâncias médias entre um átomo de carbono e os átomos de carbono das moléculas nas camadas vizinhas, devido ao empacotamento das moléculas. A área sob os picos fornece o número médio de moléculas nas camadas, ou números de coordenação. Portanto, a integração de  $r^2 g_{C-C}$  para o primeiro pico, de  $r = 0$  até o primeiro mínimo correspondente em  $r = 7,6 \text{ \AA}$  fornece, em média, aproximadamente 13 moléculas de clorofórmio na primeira camada, como pode ser visto pela Figura 6. Esse resultado concorda com o resultado de 12,6 moléculas obtido por Dietz e Heinzinger<sup>4</sup> com simulações MD.

Características sobre orientações preferenciais entre as moléculas no líquido podem ser inferidas, examinando-se a função  $g_{H-Cl}$ . O pico pouco intenso que aparece nessa função (linha pontilhada na Figura 5) mostra que a distância intermolecular média mais próxima no líquido ocorre em  $r = 3,2 \text{ \AA}$  entre os átomos de hidrogênio de uma molécula de clorofórmio e os átomos de cloro da molécula vizinha, como também encontrado por Laaksonen e col.<sup>7</sup>. A área sob essa curva até o primeiro mínimo, em torno de  $3,7 \text{ \AA}$ , mostra que, em média, dois átomos de cloro são primeiros vizinhos ao átomo de hidrogênio, como pode ser observado pela Figura 6. Um cálculo mecânico-quântico *ab initio* ao nível MP2/MC-311G(d,p) mostra que o vetor momento de dipolo para a molécula de clorofórmio, na geometria experimental, está preferencialmente orientado na direção da ligação CH. Esses resultados indicam duas características importantes desse líquido. Primeiramente, o alinhamento parcial dos dipolos entre moléculas vizinhas. Como segundo resultado importante, consideramos que, em média, o átomo de hidrogênio de uma molécula está localizado entre dois átomos de cloro de uma mesma molécula vizinha. A Figura 7 ilustra esse comportamento. Nessa Figura, mostramos em destaque a molécula de clorofórmio mais próxima do centro da caixa de simulação coordenando uma outra molécula de clorofórmio, mais próxima a ela. Essa Figura foi retirada de uma configuração composta das 256 moléculas de clorofórmio da caixa de simulação em um instante arbitrário do líquido. As conclusões acima concordam com os resultados obtidos por Bertagnolli<sup>37</sup> a partir da análise de funções de distribuição radial de pares. Esse autor encontrou que os eixos dos dipolos moleculares estão inclinados entre  $0^\circ$  e  $50^\circ$  e deslocados de modo que o átomo de hidrogênio está direcionado para dois átomos de cloro. Bertagnolli e col. investigaram a estrutura do líquido usando técnicas combinadas de difração de raios-X e espalhamento de nêutrons<sup>27,28,37-40</sup>. Como pode ser observado pelo crescimento lento dos números de coordenação para as funções  $g_{C-H}$  e  $g_{H-H}$ , arranjos entre os átomos H - H e C - H são quase inexistentes a curtas distâncias. A função  $g_{C-H}$  apresenta um ombro aproximadamente em  $4,3 \text{ \AA}$ , e um pico alargado aproximadamente

em  $6 \text{ \AA}$ . A integração da curva  $r^2 g_{C-H}$  em torno desse pico, até a região de mínimo correspondente, mostra, em média, 14 moléculas vizinhas. Esse resultado está em acordo com o número de primeiros vizinhos encontrado como 13 para a correlação C - C.

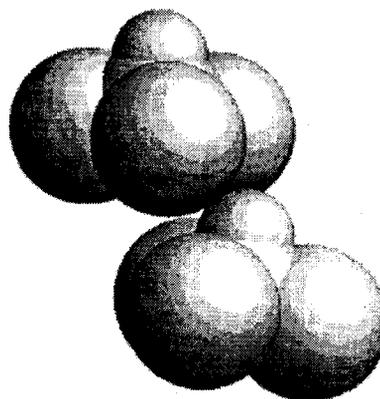


Figura 7. Configuração média para duas moléculas de clorofórmio no líquido a 298 K e 1,0 atm.

A função  $g_{Cl-Cl}$  apresenta um pico em  $3,8 \text{ \AA}$  com um mínimo aproximadamente em  $5 \text{ \AA}$ , e um segundo pico em  $6,2 \text{ \AA}$ . Esses resultados para as posições dos máximos estão em bom acordo com os correspondentes valores de  $3,75 \text{ \AA}$  e  $6,2 \text{ \AA}$  reportados por Dietz e Heinzinger. Esses resultados estão também em bom acordo com os correspondentes valores de  $3,79 \text{ \AA}$  e  $4,75 \text{ \AA}$  para as posições dos primeiros máximo e mínimo reportados para a correlação Cl - Cl no líquido  $CCl_4$  em simulação de MD<sup>41</sup>.

De um modo geral, os resultados obtidos com o presente modelo para a estrutura do líquido  $CHCl_3$  são similares aos resultados de MD existentes na literatura. Pequenas diferenças são observadas para as funções  $g_{C-H}$  e  $g_{H-Cl}$  obtidas neste trabalho (Figuras 4 e 5) e aquelas obtidas por MD. Na posição radial  $4,4 \text{ \AA}$  para a função  $g_{C-H}$  encontramos um ombro, enquanto os resultados de MD indicam um pico definido, ainda que pequeno. Na posição radial para a função  $g_{H-Cl}$ , correspondente à distância mais curta de aproximação entre duas moléculas de  $CHCl_3$  no líquido, encontramos um pico menos acentuado comparado àqueles obtidos por MD. Ainda, a distância média de separação entre os sítios H e Cl encontrada por Dietz e Heinzinger é levemente menor do que  $3 \text{ \AA}$ . O valor de densidade adotado por Dietz e Heinzinger foi de  $1,484 \text{ g cm}^{-3}$  para uma faixa de temperatura de  $295\text{--}299 \text{ K}$ . Pelas observações acima, o modelo desenvolvido neste trabalho parece indicar um líquido menos estruturado quando comparado aos resultados existentes na literatura para os modelos de cinco sítios. Vale lembrar que dos modelos existentes na literatura, somente o modelo apresentado por Laaksonen e col. foi testado neste trabalho através de simulações de MC no *ensemble NpT*, e que entre os modelos existentes há diferença apenas nas cargas dos sítios. Laaksonen e col. realizaram simulações de MD no *ensemble NpT* com uma densidade de  $1,40 \text{ g cm}^{-3}$  para uma temperatura de  $288 \pm 15 \text{ K}$ . Esse valor de densidade é aproximadamente 7% menor do que o resultado encontrado neste trabalho ( $1,493 \text{ g cm}^{-3}$ , apresentado na seção anterior) em simulações de MC no *ensemble NpT* com a mesma função potencial reportada por esses autores e para a temperatura de  $298 \text{ K}$ . Uma vez que flutuações de volume não são permitidas com o uso do *ensemble NvT*, o sistema não pode relaxar até encontrar a densidade apropriada para a temperatura em questão. Com isso, são esperadas algumas diferenças nas funções distribuição radial obtidas através das simulações *NvT* e *NpT*.

## SIMULAÇÕES DE ENERGIA LIVRE

### Energia Livre de Solvatação

O termo *solvatação* está associado à interação entre um soluto e um solvente. Seguindo Ben-Naim<sup>42</sup>, definimos a solvatação de uma molécula de soluto por um solvente como o processo de transferir a molécula de soluto da fase de gás ideal para o interior de um líquido à temperatura  $T$  e à pressão  $p$  constantes. Como um teste adicional para o modelo proposto, nesta seção calculamos a energia livre de Gibbs de solvatação de uma molécula de clorofórmio pelo seu próprio líquido a temperatura 298 K e pressão de 1 atm.

### Procedimento Computacional

A teoria de perturbação termodinâmica com a amostragem preferencial foi implementada no programa DIADORIM<sup>31</sup> e utilizada no presente estudo. Essa metodologia tem sido correntemente empregada em estudos que envolvem energia livre<sup>23,43-45</sup>. A molécula de clorofórmio mais próxima do centro da caixa cúbica de simulação, previamente equilibrada e contendo 256 moléculas de clorofórmio, foi considerada como o soluto para compor a configuração inicial. A estratégia adotada para calcular a diferença de energia livre de solvatação foi de aniquilar a molécula de soluto na solução. Adotamos para isso um procedimento denominado *electrostatic decoupling*<sup>25,46</sup>. Esse procedimento divide a perturbação em dois estágios. Primeiramente, as cargas sobre os sítios são removidas, mantendo-se os parâmetros de Lennard-Jones fixos em seus valores iniciais. Nessa etapa, que chamamos de conversão de  $A \rightarrow A'$ , o conjunto de parâmetros a ser perturbado é o conjunto de cargas  $\{q_j\}$  para a molécula constituída de  $j$  átomos. O conjunto de cargas inicial está listado na Tabela 1, juntamente com os parâmetros de Lennard-Jones. Posteriormente, o processo é completado com o desaparecimento dos parâmetros de Lennard-Jones. Denominamos essa etapa de conversão de  $A' \rightarrow B$ .

Para os estudos realizados nessa seção, e na seção "Efeitos do solvente..." a seguir, cada simulação teve um período de equilíbrio em que  $0,4 \times 10^7$  configurações foram geradas e descartadas. As médias foram obtidas com  $0,6 \times 10^7$  configurações.

### Resultados e Discussões

A diferença de energia livre total,  $\Delta G_{total}$ , obtida com o procedimento descrito acima, com sinal oposto, pode ser diretamente comparada com o resultado experimental para a energia livre de solvatação do clorofórmio em seu próprio líquido. Para a conversão de  $A \rightarrow A'$ , foram necessários somente dois passos, resultando em dois incrementos de energia livre. Para a conversão de  $A' \rightarrow B$ , vinte simulações foram necessárias, resultando em vinte incrementos de energia livre. A mudança total de energia foi obtida somando-se cada mudança incremental de energia. Os resultados parciais para cada etapa, bem como  $\Delta G_{total}$ , estão mostrados na Tabela 3.

Observamos que a mudança na energia livre associada às forças Coulombicas (transformação  $A \rightarrow A'$ ) é pequena comparada à mudança na energia livre associada às forças de curto alcance (transformação  $A' \rightarrow B$ ), as quais contribuem com 92% da mudança total de energia no processo. Esse resultado está de acordo com o resultado já obtido da contribuição Coulombica para a energia intermolecular. Observamos, também, que o número de perturbações necessárias para desaparecer com a molécula no interior do líquido (transformação  $A' \rightarrow B$ ) foi superior àquela necessária para "descarregar" a mesma (transformação  $A \rightarrow A'$ ). As perturbações nos parâmetros de Lennard-Jones, que são os parâmetros associados ao desaparecimento da molécula de soluto, envolvem pequenas variações nas distâncias devido aos rearranjos das moléculas de solvente nas

**Tabela 3.** Energia livre para retirar uma molécula de clorofórmio de seu próprio líquido a 298 K e 1 atm<sup>a</sup>.

Conversão	$\lambda_i$	$\lambda_j$	$\Delta G / \text{kcal mol}^{-1}$
$A \rightarrow A'$	0,00	0,50	$0,24 \pm 0,12$
	0,50	1,00	$0,12 \pm 0,13$
$A' \rightarrow B$	0,00	0,05	$0,68 \pm 0,12$
	0,05	0,10	$0,60 \pm 0,11$
	0,10	0,15	$0,52 \pm 0,13$
	0,15	0,20	$0,51 \pm 0,10$
	0,20	0,25	$0,45 \pm 0,12$
	0,25	0,30	$0,35 \pm 0,10$
	0,30	0,35	$0,29 \pm 0,12$
	0,35	0,40	$0,22 \pm 0,12$
	0,40	0,45	$0,21 \pm 0,11$
	0,45	0,50	$0,11 \pm 0,13$
	0,50	0,55	$0,12 \pm 0,09$
	0,55	0,60	$0,04 \pm 0,12$
	0,60	0,65	$0,02 \pm 0,12$
	0,65	0,70	$-0,02 \pm 0,07$
	0,70	0,75	$-0,05 \pm 0,08$
	0,75	0,80	$-0,02 \pm 0,11$
0,80	0,85	$-0,01 \pm 0,11$	
0,85	0,90	$-0,03 \pm 0,12$	
0,90	0,95	$-0,02 \pm 0,09$	
0,95	1,00	$-0,01 \pm 0,03$	
Total $A \rightarrow B$			$4,32 \pm 0,51$
Exp. <sup>b</sup> $B \rightarrow A$			-4,182

a  $A$  representa o estado caracterizado pela Hamiltoniana inicial,  $A'$  representa o estado intermediário caracterizado pela remoção das cargas da molécula de clorofórmio, e  $B$  representa o estado final

b Ref. 47

imediações do soluto. Uma vez que são as interações de curto alcance que variam rapidamente com as distâncias intermoleculares, e não as interações Coulombicas, evidentemente que o sistema deve ser lentamente perturbado ao longo da transformação  $A' \rightarrow B$ .

A escolha de  $\lambda$  foi parcialmente indicada pela incerteza estatística calculada para um incremento de energia livre. A escolha  $\Delta\lambda = 0,05$  resultou em uma incerteza de cerca de 0,1 kcal mol<sup>-1</sup> para cada valor individual de  $\Delta G$  e uma incerteza estimada de 0,51 kcal mol<sup>-1</sup> para o processo total, englobando as duas etapas. Como pode ser visto na Tabela 3, o valor calculado para a energia livre de solvatação,  $\Delta G_{total}$ , foi de -4,32 kcal mol<sup>-1</sup>. Este resultado está em bom acordo com o valor experimental<sup>47</sup> de -4,182 kcal mol<sup>-1</sup>.

O procedimento adotado de mudar primeiramente a parte eletrostática do potencial de interação soluto-solvente, mantendo-se inalterados os parâmetros de Lennard-Jones do soluto, foi motivado por alguns resultados inicialmente obtidos nas simulações. Como o átomo de hidrogênio da molécula de soluto foi representado unicamente por uma carga parcial positiva, este átomo deixa de experimentar repulsão de van der Waals, devido à aproximação com os átomos de cloro do solvente, à medida que o parâmetro  $\sigma$  do átomo de carbono do soluto é reduzido no processo de aniquilação. Nessa situação, as mudanças de energia livre resultam em valores excessivamente grandes.

Na conversão  $A' \rightarrow B$ , ou seja, a partir da remoção das cargas do soluto até sua aniquilação na solução, a amostragem adotada foi aquela de passo único, e não de passo duplo. Na amostragem de passo único, os estados intermediários são sempre posteriores ao estado de referência. Na amostragem de passo duplo, os estados intermediários são os estados imediatamente anterior e posterior em relação a este. As simulações dos estados intermediários anterior e posterior em relação ao

estado de referência são realizadas utilizando-se as configurações representativas do estado de referência. Significa dizer que o solvente não relaxa quando o soluto sofre as modificações características dos estados anterior e posterior. Com relação aos valores de  $\sigma$ , temos que  $\sigma_{i-1} > \sigma_i > \sigma_{i+1}$ . Logo, no estado anterior, o soluto é mais volumoso que no estado de referência. Os parâmetros  $\sigma$  sobre os átomos do soluto são maiores nesse estado. Uma vez que o solvente está equilibrado para a situação em que o soluto é menos volumoso (caracterizado por  $\sigma_i$ ) que no estado anterior (caracterizado por  $\sigma_{i-1}$ ), é esperada superposição artificial dos átomos de soluto e átomos de solvente na fase anterior, resultando em energias configuracionais altamente repulsivas. Uma amostragem de passo único foi, então, usada para contornar esse problema, embora tenha elevado o custo computacional.

### Efeitos do Solvente sobre o Equilíbrio Conformacional

O fato de um meio líquido exercer influência sobre a conformação de um soluto dissolvido é bem conhecido na literatura<sup>1,48-50</sup>. O enrolamento de proteínas, e os efeitos de hidratação sobre as estruturas do DNA, são exemplos dessas manifestações<sup>51</sup>. Para levar em conta os efeitos do solvente sobre a estabilidade conformacional em estudos teóricos via simulação computacional, as quantidades de interesse são a coordenada conformacional,  $\Phi$ , e o potencial de torção média,  $W(\Phi)$ , que é definido como  $W(\Phi) = V^{gas}(\Phi) + w^{liq}(\Phi)$ . O termo  $V^{gas}(\Phi)$  é a energia intermolecular em fase gasosa, e o termo  $w^{liq}(\Phi)$  descreve os efeitos induzidos pelo solvente. Podemos dizer que  $w^{liq}(\Phi)$  é o trabalho induzido pelo solvente, necessário para levar a coordenada conformacional de um estado de referência  $\Phi_i$  para um estado  $\Phi_j$ . A energia induzida pelo solvente sobre o soluto é um resultado das interações soluto-solvente e solvente-solvente. Essa contribuição é genericamente denominada de *efeitos do solvente*, e pode ser medida pela variação de energia livre devido às interações soluto-solvente e solvente-solvente,  $\Delta\Delta G_{solv}$ .

Como solventes foram utilizados o meio aquoso e um meio de constante dielétrica baixa, representado por moléculas de clorofórmio. O modelo TIP4P para as moléculas de água<sup>52</sup>, e o modelo de cinco sítios para o clorofórmio proposto neste trabalho, foram adotados neste estudo. Os parâmetros de potencial e geometria para a água estão listados na Tabela 4. Como o principal objetivo deste estudo é investigar a contribuição do solvente para a energia livre de rotação da molécula hipotética nesses dois meios, a contribuição intramolecular,  $V^{gas}(\Phi)$ , foi desprezada.

**Tabela 4.** Parâmetros de potencial OPLS para água e metano, e parâmetros geométricos para a água.

Parâmetro	Água TIP4P <sup>a</sup>		Metano <sup>b</sup>	
	O	H	M	CH <sub>4</sub>
$\sigma/\text{Å}$	3,154	0,000	0,000	3,730
$\epsilon/\text{kcal mol}^{-1}$	0,155	0,000	0,000	0,294
$q/ e $	0,000	0,520	-1,040	0,000
Comprimento de ligação / Å				
$r(\text{O-H})$		0,957		-
Ângulo de ligação/graus				
-HOH		104,5		-

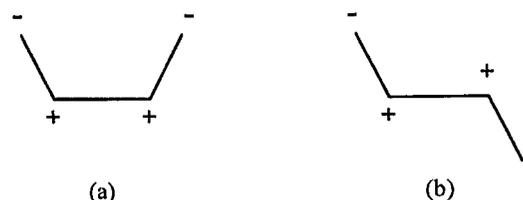
<sup>a</sup> Parâmetros OPLS para a água da Ref. 52, e geometria da Ref. 54.

M é um sítio de carga situado a 0,15 Å do átomo de O sobre o eixo de simetria  $2_{2u}$  na direção dos átomos de H

<sup>b</sup> Parâmetros OPLS para o metano da Ref. 34.

### Procedimento Computacional

Utilizamos a metodologia de teoria de perturbação termodinâmica com amostragem preferencial implementada no programa DIADORIM para investigar quantitativamente a influência do solvente sobre a barreira de energia livre para a conversão *cis/trans* de uma molécula hipotética com apenas um grau de liberdade conformacional. Preparamos, inicialmente, duas soluções diluídas para as simulações. Para isso, usamos dois sistemas: o sistema I foi composto de 255 moléculas de água TIP4P, encerradas em uma célula cúbica a 298 K e pressão de 1 atm, onde o volume da célula pode variar (*ensemble NpT*); e o sistema II foi composto de 256 moléculas de clorofórmio sob as mesmas condições de temperatura e pressão que o sistema I. As configurações iniciais para as soluções diluídas foram obtidas a partir dos sistemas I e II já preparados (equilibrados) acima. No sistema I, três moléculas de água mais próximas do centro da caixa foram substituídas pela molécula de soluto hipotética; e no sistema II, duas moléculas de clorofórmio mais próximas do centro da caixa de simulação foram recolocadas pelo soluto. Imaginamos as soluções suficientemente diluídas de modo que apenas uma molécula de soluto é considerada. A geometria adotada para o soluto hipotético foi baseada em uma cadeia de quatro sítios com comprimento de ligação de 1,45 Å, e ângulo de ligação de 120°. Os parâmetros de potencial OPLS para o metano<sup>34</sup> foram adotados para cada sítio da cadeia hipotética. Esses parâmetros estão listados na Tabela 4. Para cada sítio foram adotadas cargas parciais de 0,5 *lel*. Cargas com sinais negativos foram usadas nas extremidades da cadeia para manter coerência com a distribuição de carga em uma cadeia finita, e cargas positivas para os sítios centrais. Uma representação esquemática do soluto hipotético nas suas conformações *cis/trans* é apresentada na Figura 8.



**Figura 8.** Representação esquemática das conformações (a) *cis*, e (b) *trans* para o soluto hipotético. A geometria adotada para o soluto hipotético foi baseada em uma cadeia de quatro sítios com comprimento de ligação 1,45Å e ângulo de ligação de 120°.

As configurações seguintes foram geradas movendo o volume, as moléculas de solvente e a molécula de soluto. Tentativas para mover o soluto, tanto na solução soluto-água quanto na solução soluto-clorofórmio, foram feitas a cada 100 configurações. Os limites máximos permitidos para a translação e rotação do soluto nas duas soluções foram, respectivamente,  $\pm 0,12$  Å e  $\pm 12^\circ$ . Para a solução soluto-água, foram tentados movimentos de volume a cada  $10^3$  configurações, e os parâmetros  $\Delta V_{max}$ ,  $\Delta r_{max}$  e  $\Delta \Theta_{max}$  assumiram, respectivamente, os valores  $\pm 130$  Å<sup>3</sup>,  $\pm 0,15$  Å e  $\pm 15^\circ$ . Para a solução soluto-clorofórmio, o volume variou segundo os limites  $\pm 580$  Å<sup>3</sup>, e as moléculas de clorofórmio ficaram sujeitas às mesmas condições para rotação e translação que no líquido clorofórmio puro.

O procedimento de corte esférico foi utilizado para ambas as soluções. Na solução soluto-água, as interações água-água e soluto-água foram calculadas até a distância  $r_c = 8,5$  Å. Para as interações soluto-clorofórmio e clorofórmio-clorofórmio na solução soluto-clorofórmio, o raio de corte adotado foi o mesmo que para a interação clorofórmio-clorofórmio no líquido clorofórmio puro (15 Å). As simulações foram realizadas quando o soluto variou sua conformação de *cis* para *trans*. Ou, equivalentemente, podemos dizer que na coordenada conformacional  $\Phi$ , o soluto

variou de um ângulo diedro  $\Phi = 0^\circ$  para  $\Phi = 180^\circ$ . Para converter o soluto da forma de *cis* para a forma *trans*, usamos o parâmetro de acoplamento  $\lambda$  variando de  $\lambda = 0$  (para  $\Phi = 0^\circ$ ) a  $\lambda = 1$  (para  $\Phi = 180^\circ$ ). A conversão foi realizada em incrementos de  $\Delta\Phi = 9^\circ$  a partir da conformação *cis*, nos sentidos contrário e a favor dos ponteiros do relógio, simultaneamente. Esse procedimento foi necessário para minimizar as perturbações nos solventes devido à rotação da molécula de soluto. Como medida de economia de tempo computacional, adotamos a amostragem de passo duplo. Com a amostragem dupla, as simulações foram baseadas nos sistemas soluto-água e soluto-clorofórmio de referência, determinados pela coordenada conformacional  $\Phi_i$  do soluto. A partir desses sistemas de referência, a conformação do soluto foi perturbada em ambas as direções, anterior e posterior, ou de  $\Phi_i$  para  $\Phi_j = \Phi_i + \Delta\Phi$  e de  $\Phi_i$  para  $\Phi_j = \Phi_i - \Delta\Phi$ . Computacionalmente, três solutos foram monitorados simultaneamente: o soluto de referência com a coordenada conformacional  $\Phi_i$ , e os dois solutos perturbados com  $\Phi_j = \Phi_i \pm \Delta\Phi$ . Essa estratégia permitiu cobrir duas vezes  $\Delta\Phi$  ou  $18^\circ$ , em uma única simulação. Com isso, as simulações foram equilibradas para  $\Phi_i = 9^\circ, 27^\circ, 45^\circ, 63^\circ, 81^\circ, 99^\circ, 117^\circ, 135^\circ, 153^\circ$  e  $171^\circ$ , perfazendo um total de 10 simulações e 20 incrementos de energia livre relativa,  $\Delta\Delta G_{solv}$ , para cada um dos sistemas, soluto-água e soluto-clorofórmio. Esses resultados estão apresentados na Tabela 3.

### Resultados e Discussões

Dentre os líquidos orgânicos correntemente estudados, o clorofórmio constitui um meio modelo para processos físico-químicos que ocorrem em um meio líquido de baixa constante dielétrica ( $\epsilon_r = 4,8$ ), ao contrário da água que é comumente representativa de um meio de alta constante dielétrica ( $\epsilon_r = 78,3$ ). Os solventes água e clorofórmio são considerados meios modelo para estudos das mudanças conformacionais assumidas pelas moléculas de soluto nos meios de baixa constante dielétrica (lipídico) e aquoso<sup>8</sup>.

**Tabela 5.** Diferenças relativas em energia livre de solvatação calculadas para uma cadeia hipotética de quatro sítios em clorofórmio e em água a 298 K e 1 atm<sup>a</sup>.

		solução soluto-clorofórmio			solução soluto-água		
$\lambda_i$	$\lambda_j$	$\Phi_i$	$\Phi_j$	$\Delta\Delta G_{solv}$	$\Delta G_{solv}$	$\Delta\Delta G_{solv}$	$\Delta G_{solv}$
		/graus	/graus	/kcal mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup>	/kcal mol <sup>-1</sup>
0,00	0,05	0	9	-0,60 ± 0,16	-2,22	-0,93 ± 0,48	-5,64
0,05	0,10	9	18	-0,66 ± 0,18	-2,83	-1,20 ± 0,44	-6,57
0,10	0,15	18	27	-0,74 ± 0,16	-3,49	-1,17 ± 0,27	-7,77
0,15	0,20	27	36	-0,72 ± 0,15	-4,22	-1,03 ± 0,27	-8,93
0,20	0,25	36	45	-0,65 ± 0,11	-4,95	-0,98 ± 0,23	-9,96
0,25	0,30	45	54	-0,49 ± 0,12	-5,60	-0,48 ± 0,30	-10,95
0,30	0,35	54	63	-0,23 ± 0,14	-6,10	0,08 ± 0,29	-11,42
0,35	0,40	63	72	0,19 ± 0,12	-6,33	0,87 ± 0,28	-11,35
0,40	0,45	72	81	0,52 ± 0,14	-6,14	1,44 ± 0,31	-10,47
0,45	0,50	81	90	0,80 ± 0,14	-5,61	1,66 ± 0,30	-9,03
0,50	0,55	90	99	0,98 ± 0,16	-4,81	1,80 ± 0,33	-7,38
0,55	0,60	99	108	1,05 ± 0,19	-3,83	1,66 ± 0,35	-5,58
0,60	0,65	108	117	0,82 ± 0,18	-2,78	1,58 ± 0,41	-3,92
0,65	0,70	117	126	0,70 ± 0,17	-1,96	1,14 ± 0,35	-2,35
0,70	0,75	126	135	0,54 ± 0,27	-1,26	0,66 ± 0,22	-1,21
0,75	0,80	135	144	0,31 ± 0,18	-0,72	0,54 ± 0,20	-0,55
0,80	0,85	144	153	0,22 ± 0,16	-0,41	0,33 ± 0,34	-0,01
0,85	0,90	153	152	0,13 ± 0,17	-0,19	0,04 ± 0,35	0,32
0,90	0,95	152	171	0,08 ± 0,16	-0,06	-0,15 ± 0,29	0,36
0,95	1,00	171	180	-0,02 ± 0,17	0,02	-0,21 ± 0,24	0,21
		180			0,00		0,00

a  $\Delta\Delta G_{solv}$  é a diferença incremental em energia livre de solvatação, e  $\Delta G_{solv}$  é a diferença em energia livre de solvatação cumulativa relativa a  $180^\circ$ .

A abordagem tradicional para efeitos de solvente sobre o equilíbrio conformacional é baseada na teoria de campo de reação de Onsager para dipolos moleculares em fase condensada<sup>1,48</sup>. No modelo de Onsager, a molécula de soluto é tratada como um dipolo no interior de uma cavidade esférica embebida em um solvente modelado por um dielétrico contínuo, sem estrutura. O potencial de reação produzido pelo meio, em resposta à polarização induzida pelo dipolo, depende da constante dielétrica do meio,  $\epsilon_r$ , e é usado como uma estimativa para a energia de solvatação via equação de Onsager,

$$\Delta G_{solv} = - \left( \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \right) \frac{\mu^2}{r^3}, \quad (2)$$

Onde  $\mu$  é o momento de dipolo do soluto, e  $r$  o raio da cavidade. Para duas espécies em equilíbrio, A e B, consideradas de mesmo tamanho, a diferença de energia de solvatação é dada por,

$$\Delta\Delta G_{solv} = - \left( \frac{\epsilon_r - 1}{2\epsilon_r + 1} \right) \left( \frac{\mu_A^2}{r^3} - \frac{\mu_B^2}{r^3} \right). \quad (3)$$

Qualitativamente, a expressão acima diz que o conformero com momento de dipolo maior será preferencialmente estabilizado em um meio de constante dielétrica mais alta.

Os resultados obtidos via simulação para as diferenças de energia livre de solvatação cumulativas, relativas a  $180^\circ$ ,  $\Delta G_{solv}$ , estão apresentados na Tabela 5, e na Figura 9. Nessa Figura, c representa clorofórmio, e w representa água.

Esses resultados mostram que para os dois solventes, o conformero *gauche* ( $\Phi$  próximo de  $60^\circ$ ) é melhor estabilizado por solvatação. A energia livre de solvatação decresce do conformero *trans* para *gauche*, e volta a crescer até o conformero *cis*. Esse comportamento é verificado para os dois solventes. O conformero *gauche* tem  $\Delta G_{solv}$  mais negativo em

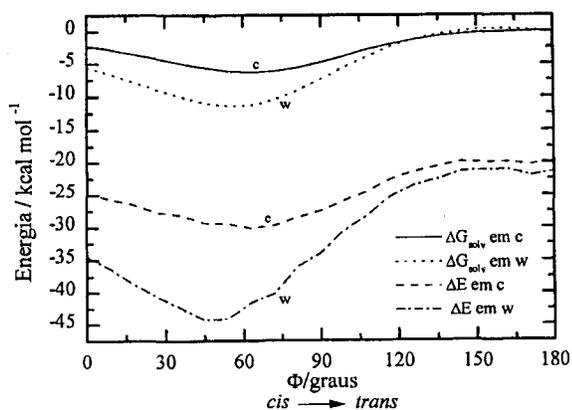


Figura 9. Diferenças cumulativas em energia livre de solvatação para o equilíbrio conformacional *cis/trans* de um soluto hipotético, de quatro sítios, em clorofórmio (linha sólida), e em água (linha pontilhada) a 298 K como uma função do ângulo diedro. As energias livres de Gibbs são relativas a  $\Phi = 180^\circ$ . Não estão incluídas as contribuições de energias configuracionais soluto-clorofórmio (linha tracejada), e soluto-água (linha pontilhada e tracejada) são também apresentadas como função do ângulo diedro do soluto.

relação ao conformero *trans* por 6,3 kcal mol<sup>-1</sup> em clorofórmio, e por 11,4 kcal mol<sup>-1</sup> em água TIP4P. O conformero *gauche* é também melhor solvatado em relação ao conformero *cis* por 4,1 kcal mol<sup>-1</sup> em clorofórmio, e por 5,7 kcal mol<sup>-1</sup> em água TIP4P. Observa-se desses dados que a solvatação do conformero *gauche* é mais forte em água TIP4P do que em clorofórmio. Os resultados para as diferenças de energias de interação soluto-água e soluto-clorofórmio estão também apresentados na Figura 9. Observa-se que a diferença de energia de interação soluto-solvente entre a conformação *gauche* relativa à conformação *cis* do soluto é de 7,1 kcal mol<sup>-1</sup> em água TIP4P, e -5,4 kcal mol<sup>-1</sup> em clorofórmio. Esses resultados indicam que uma interação preferencial das moléculas de solvente com o conformero *gauche* é responsável pela estabilização da molécula de soluto. Essa conclusão é reforçada pelos resultados obtidos para as energias de interação solvente-solvente apresentados na Tabela 6. Nessa Tabela, observa-se que a interação água-água na solução soluto-água, bem como a interação clorofórmio-clorofórmio na solução soluto-clorofórmio, não mudam significativamente quando o soluto muda sua conformação de *cis* para *trans*.

O efeito dos dois meios sobre a barreira de energia para a rotação *cis/trans* do soluto foi medido pela energia livre de

Tabela 6. Energias de interação solvente-solvente nas soluções soluto+clorofórmio e soluto+água<sup>a</sup>.

$\lambda_i$	solução soluto-clorofórmio		solução soluto-água
	$\Phi_i$ /graus	$E_{c-c}$ /kcal mol <sup>-1</sup>	$E_{w-w}$ /kcal mol <sup>-1</sup>
0,05	9	-6,85 ± 0,01	-10,06 ± 0,02
0,15	27	-6,86 ± 0,01	-10,14 ± 0,02
0,25	45	-6,85 ± 0,01	-10,05 ± 0,02
0,35	63	-6,86 ± 0,01	-10,08 ± 0,02
0,45	81	-6,87 ± 0,01	-10,06 ± 0,02
0,55	99	-6,86 ± 0,01	-10,13 ± 0,01
0,65	117	-6,86 ± 0,01	-10,07 ± 0,02
0,75	135	-6,84 ± 0,01	-10,13 ± 0,02
0,85	153	-6,87 ± 0,01	-10,10 ± 0,01
0,95	171	-6,85 ± 0,01	-10,13 ± 0,02

a  $E_{c-c}$  é a energia de interação clorofórmio-clorofórmio na solução soluto-clorofórmio; e  $E_{w-w}$  é a energia de interação água-água na solução soluto-água.

solvatação para a conversão *cis/trans*,  $\Delta G_{solv}(trans \rightarrow cis)$ . Como pode ser observado pela Tabela 5 e pela Figura 9, o resultado obtido para essa conversão em água TIP4P foi de -5,6 kcal mol<sup>-1</sup>, e em clorofórmio foi de -2,2 kcal mol<sup>-1</sup>. Portanto, o valor obtido para a barreira de energia livre para a rotação interna da molécula da forma *cis* para a forma *trans* do soluto é maior em água TIP4P do que em clorofórmio, que significa que a conversão *cis/trans* ocorre com menor custo energético em clorofórmio do que em água, implicando em maior estabilização da conformação *cis* pela água. Esse resultado está de acordo com a teoria de contínuo Onsager, que diz que a solvatação do conformero de maior momento de dipolo, o conformero *cis*, é mais favorecida em um meio de maior constante dielétrica, no caso, a água. É importante observar na Figura 9 que ao longo da interconversão *cis/trans*, a variação obtida para a energia mecânica é maior que a calculada para a energia livre. A variação de energia livre pode ser escrita na forma  $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ , a qual pode ser aproximada para  $\Delta G = \Delta E - T\Delta S$ , onde  $\Delta E$  é a variação da energia mecânica. Desta equação, e com os dados obtidos pela Figura 9, a variação de entropia pode ser obtida. Obtivemos  $T\Delta S = 7,36$  kcal mol<sup>-1</sup> para a interconversão no meio aquoso, e  $T\Delta S = 2,88$  kcal mol<sup>-1</sup> para a interconversão em clorofórmio. Esses dados mostram o aumento de entropia ao longo do processo de interconversão. Essa perda de ordem deve-se ao fato das moléculas de solvente estarem mais organizadas devido à interação com o momento de dipolo do soluto na conformação *cis*. É também interessante observar que a variação de entropia é maior no meio aquoso.

## CONCLUSÕES

Um modelo de cinco sítios para representar a interação entre moléculas de clorofórmio foi desenvolvido. Esse modelo utiliza um potencial efetivo de pares da forma Lennard-Jones mais Coulomb para calcular a interação intermolecular. As cargas parciais necessárias para representar as interações eletrostáticas foram derivadas do potencial eletrostático molecular quântico calculado para a molécula de clorofórmio. É importante ressaltar que os sítios de carga foram definidos em posições coincidentes com os núcleos dos átomos constituintes da molécula de clorofórmio. Uma função de onda correlacionada ao nível de teoria de perturbação de Møller-Plesset de segunda ordem, com o conjunto de funções de base MC-311G(d,p), foi utilizada para gerar o potencial eletrostático. Os parâmetros de Lennard-Jones foram otimizados por meio de simulações interativas de Monte Carlo para reproduzir dados termodinâmicos experimentais de densidade e entalpia molar de vaporização para o líquido puro. Essas simulações foram realizadas no *ensemble* isobárico-isotérmico a 298 K e 1 atm. Utilizamos regras de cruzamento para obter os parâmetros de Lennard-Jones para a interação entre átomos de carbono e cloro. A partir desse modelo, obtivemos resultados termodinâmicos para o líquido puro em muito boa concordância com resultados teóricos e experimentais disponíveis na literatura. Os resultados estruturais obtidos indicam pouca organização espacial entre as moléculas de clorofórmio no líquido, e globalmente estão de acordo com resultados da literatura.

Como um teste adicional para o modelo proposto neste trabalho, calculamos a energia livre de solvatação de uma molécula de clorofórmio em seu próprio líquido, mantendo-se a temperatura e a pressão constantes. A metodologia de teoria de perturbação termodinâmica, discutida em trabalho anterior, foi utilizada nesses estudos. O resultado obtido concorda muito bem com o resultado experimental existente na literatura. Para obter-se uma boa estimativa para a energia livre de solvatação, apontamos como principais dificuldades a determinação de quais, e quantos, estados de referência e estados intermediários devem ser utilizados para descrever a transformação, segundo as equações 40 e 41 apresentadas na Parte I<sup>18</sup>.

O líquido clorofórmio é utilizado como um meio protótipo para representar a dissolução de moléculas em meio baixa constante dielétrica. Dada a importância da investigação de efeitos do meio sobre a estrutura molecular, fizemos um estudo para prever mudanças conformacionais de solutos orgânicos nos meios aquoso e de baixa constante dielétrica. O modelo de água TIP4P, desenvolvido por Jorgensen e col., foi utilizado para representar o meio aquoso. Utilizando a teoria de perturbação termodinâmica, investigamos a influência do meio sobre a barreira de energia para uma rotação *cis/trans* de uma molécula hipotética. Resultados qualitativos esperados pela teoria de contínuo de Onsager para a solvatação de dipolos moleculares em um meio definido por uma constante dielétrica foram confirmados a partir desses estudos. Os dados obtidos mostram também a reorganização das moléculas do solvente devido à influência do momento de dipolo do soluto. Os valores obtidos para a variação de entropia mostram que essa reorganização molecular é mais intensa no solvente aquoso.

## AGRADECIMENTOS

À FAPESP e ao CNPq pelo apoio financeiro. Este trabalho teve suporte computacional parcial do CENAPAD-SP.

## REFERÊNCIAS

- Reichardt, C.; *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, Weinheim, 2<sup>nd</sup> Edition 1988.
- Evans, M. W.; Ed.; *Dynamical Processes in Condensed Matter*, Wiley, New York 1985.
- Evans, M. W.; *J. Mol. Liquids* **1983**, *25*, 211.
- Dietz, W.; Heinzinger, K.; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 968.
- Dietz, W.; Heinzinger, K.; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 543.
- Böhm, H. J.; Ahlrichs, R.; *Mol. Phys.* **1985**, *54*, 1261.
- Kovaks, H.; Kowalewski, J.; Laaksonen, A.; *J. Chem. Phys.* **1990**, *94*, 7378.
- Jorgensen, W. L.; Briggs, J. M.; Contreras, M. L.; *J. Chem. Phys.* **1990**, *94*, 1683.
- Politi, J. R. S.; *Dissertação de Mestrado*, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, S. Carlos, 1994.
- Swaminathan, S.; Whitehead, R. J.; Guth, E.; Beveridge, D. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7817.
- Jorgensen, W. L.; Ibrahim, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3309.
- Jorgensen, W. L.; *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 543.
- Lie, G. C.; Clementi, E.; Yoshimine, M.; *J. Chem. Phys.* **1976**, *64*, 2314.
- Lie, G. C.; Clementi, E.; *Phys. Rev. A* **1986**, *33*, 2679.
- Silva, L. B.; *Dissertação de Mestrado*, Instituto de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 1996
- Breneman, C. M.; Wiberg, K. B.; *J. Comp. Chem.* **1990**, *11*, 361.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Head-Gordon, M.; Gill, P. M. W.; Wong, M. W.; Foresman, J. B.; Johnson, B. G.; Schlegel, H. B.; Robb, M. A.; Repogle, E. S.; Gomperts, R.; Andres, J. L.; Raghavachari, K.; Binkley, J. S.; Gonzalez, C.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Defrees, D. J.; Baker, J.; Stewart, J. J. P.; Pople, J. A. 1992, *Gaussian 92, Revision C*, Gaussian, Inc.; Pittsburg, PA.
- Barlette, V. E.; Freitas, L. C. G.; *Quim. Nova* **1999**, *22*, 254.
- Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V.; Pople, J. A.; *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, John Wiley & Sons, New York 1986.
- McLean, A. D.; Chandler, G. S.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 5639.
- Krishnan, R.; Binkley, J. S.; Seeger, R.; Pople, J. A.; *J. Chem. Phys.* **1980**, *72*, 650.
- McClellan, A. L.; *Tables of Experimental Dipole Moments*, Freeman, London 1963.
- Kollman, P.; *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2395.
- Merz Jr., K. M.; *J. Comp. Chem.* **1992**, *13*, 749.
- Carlson, H. A.; Nguyen, T. B.; Orozco, M.; Jorgensen, W. L.; *J. Comp. Chem.* **1993**, *14*, 1240.
- Jen, M.; Lide Jr.; D. R.; *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 2525.
- Bertagnolli, H.; Leicht, D. O.; Zeidler, M. D.; *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 193.
- Bertagnolli, H.; Leicht, D. O.; Zeidler, M. D.; Chieux, P.; *Mol. Phys.* **1978**, *36*, 1769.
- Riddick, J. A.; Bunger, W. B.; *Organic Solvents*, Wiley, New York 1970.
- Majer, V.; Sváb, L.; Svoboda, V.; *J. Chem. Thermodynamics* **1980**, *12*, 843.
- Freitas, L. C. G.; *Diadorim Program, Version 2.0*, Departamento de Química, Universidade Federal de São Carlos, 1995.
- Israelachvili, J. N.; *Intermolecular and Surface Forces*, Academic Press, London 1985.
- Stewart, J. J. P., *Mopac 6.0*, United States Air Force Academy, F. J. Seiler Research Laboratory, 1990.
- Jorgensen, W. L.; Madura, J. D.; Swenson, C. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6638.
- Jorgensen, W. L.; *J. Chem. Phys.* **1986**, *90*, 1276.
- Jorgensen, W. L.; Briggs, J. M.; *Mol. Phys.* **1988**, *63*, 547.
- Bertagnolli, H.; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 644.
- Bertagnolli, H.; Leicht, D. O.; Zeidler, M. D.; Chieux, P.; *Mol. Phys.* **1978**, *35*, 199.
- Bertagnolli, H.; Chieux, P.; *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **1980**, *84*, 1225.
- Bertagnolli, H.; Chieux, P.; *Mol. Phys.* **1984**, *51*, 617.
- McDonald, I. R.; Bounds, D. G.; Klein, M. L.; *Mol. Phys.* **1982**, *45*, 521.
- Ben-Naim, A.; *Solvation Thermodynamics*, Plenum Press, New York 1987.
- Gunsteren, W. F. V.; Weiner, P. K.; Eds.; *Computer Simulation of Biomolecular Systems: Theoretical and Experimental Applications*, ESCOM, Leiden 1989.
- Beveridge, D. L.; DiCapua, F. M.; *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **1989**, *18*, 431.
- Reynolds, C. A.; King, P. M. 1989, in Richards, W. G.; Ed.; *Computer-Aided Molecular Design*, Cap. 4, p. 51, IBC Technical Services Ltd, Great Britain.
- Bash, P. A.; Singh, U. C.; Langridge, R.; Kollman, P. A.; *Science* **1987**, *236*, 564.
- Ben-Naim, A.; Marcus, Y.; *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 2016.
- Abraham, R. J.; Bretschneider, E. 1974, in Orville-Thomas, W. J.; Ed., *Internal Rotation in Molecules*, Cap. 13, Wiley, New York.
- Jorgensen, W. L.; *J. Phys. Chem.* **1983**, *87*, 5304.
- Jorgensen, W. L.; Buckner, J. K.; *J. Phys. Chem.* **1987**, *91*, 6083.
- Vázquez, M.; Némethy, G.; Scheraga, H. A.; *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2183.
- Jorgensen, W. L.; Chandrasenkar, J.; Madura, J. D.; Impey, R. W.; Klein, M. L.; *J. Phys. Chem.* **1983**, *79*, 926.
- Marcus, Y.; *Ion Solvation*, Wiley, New York 1985.
- Harmony, M. D.; Laurie, V. W.; Kuczukowsky, R. L.; Schwendeman, R. H.; Ramsay, D. A.; *Phys. Chem. Ref. Data* **1978**, *8*.